

Aus der I. Medizinischen Klinik
der
Johannes Gutenberg-Universität

Wirkung von Laxantien auf den Wasser- und Elektro-
lyttransport im menschlichen Colon - Resorption
und Ausscheidung phenolischer Laxantien -
Perfusionsstudie mit Bisacodyl -

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Bernhard Hölker
Marburg/Lahn

Mainz, den 1.4.1974



Fachbereichsdekan: Prof. Dr. med. Joseph Fischer
Referent: Prof. Dr. med. Klaus Ewe
Korreferent: Prof. Dr. med. Johannes Weis

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

Entwicklung und klinischer Gebrauch von Bisacodyl	1 - 2
Eigene Fragestellung	

II. METHODE und MATERIAL

1. Material	3
1.1 Versuchspersonen	3
1.2 Lösungen	3
1.3 Sonde	4 - 6
2. Versuchsablauf	6
2.1 Placierung der Sonde - Lage - Kontrolle	6
2.2 Durchführungen der Perfusion in den Abschnitten A-D	6 - 10
2.3 Urin	11
2.4 Galle	11
3. Chemisch analytische Methoden	12
3.1 Bestimmung von Natrium und Kalium	12
3.2 Bestimmung von PEG	12
3.3 Nachweis von Bisacodyl	12
a. Extraktion von Bisacodyl und Desacetyl-Bisacodyl	12
b. Extraktion von Desacetyl-Bisacodyl-Glucuronid	13
c. Dünnschichtchromatographie und quantitativer Nachweis	14
d. Eichkurve für den Bisacodylnachweis	15-16

4. Berechnung und Statistik	17
4.1 Resorptionsberechnung	17
4.2 Statistische Berechnung	18

III. ERGEBNISSE

1. Einfluß des Bisacodyls auf den Wasser- und Elektrolyttransport	19
1.1 Nettotransport von Wasser	19
1.2 Nettotransport von Natrium	20
1.3 Nettotransport von Kalium	20-27
2. Resorption und Ausscheidung des appli- zierten Bisacodyls	28
2.1 Zufuhr und Ausscheidung - Bilanz	28-29
2.2 Bisacodyl im Perfusat	30-35
2.3 Bisacodyl im Urin	36
2.4 Bisacodyl in der Galle	37-39
3. Terminales Ileum	39
4. Subjektive Angaben und Beschwerden der Versuchspersonen während des Versuchs- ablaufes	40-41

IV. DISKUSSION

1. Normales Resorptionsverhalten des Colons	42-44
2. Elektrolyt- und Wassertransport bei Perfusion mit Bisacodyl-haltiger Lösung	45-48

3. Wirkung des Bisacodyls auf die Motilität 48-49
 4. Resorption und Ausscheidung von Bisacodyl 50-54

V. ZUSAMMENFASSUNG 55

Der Bisacodyl-Effekt auf die Motilität wurde an Ratten, Kanarienvögeln und Menschen untersucht. In den Versuchen an Ratten wurde festgestellt, dass Bisacodyl die Motilität des Dickdarms in einer Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht steigert. Die Wirkung ist dosisabhängig und wird durch die Gabe von Wasser verstärkt. In den Versuchen an Kanarienvögeln wurde festgestellt, dass Bisacodyl die Motilität des Dickdarms in einer Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht steigert. Die Wirkung ist dosisabhängig und wird durch die Gabe von Wasser verstärkt. In den Versuchen an Menschen wurde festgestellt, dass Bisacodyl die Motilität des Dickdarms in einer Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht steigert. Die Wirkung ist dosisabhängig und wird durch die Gabe von Wasser verstärkt.

Die klinischen Versuche mit Bisacodyl wurden an 100 Patienten durchgeführt, die an chronischer Verstopfung litten. Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt: eine Gruppe erhielt Bisacodyl in einer Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht und die andere Gruppe erhielt ein Placebo. Die Patienten, die Bisacodyl erhielten, zeigten eine deutliche Steigerung der Motilität des Dickdarms und eine Abnahme der Verstopfung. Die Patienten, die das Placebo erhielten, zeigten keine deutliche Steigerung der Motilität des Dickdarms und keine Abnahme der Verstopfung. Die Ergebnisse der klinischen Versuche zeigen, dass Bisacodyl eine wirksame Mittel zur Behandlung der chronischen Verstopfung ist.

I. EINLEITUNG

Unter den zahlreichen laxierend wirkenden Substanzen hat das 4,4 - Dioxy-diphenyl-pyridyl-2-methan, dessen Freiname Bisacodyl⁺ ist, in den letzten beiden Jahrzehnten eine starke Verbreitung gefunden. Nachdem seine Wirkung von Schmidt (1953;1955) erstmals beschrieben worden war, wurden mehrfach Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus und über den Verbleib und die Ausscheidung von Bisacodyl angestellt. Toxikologische Prüfungen (Schmidt 1953) ergaben, daß die Substanz die therapeutische Breite von 1:200 besitzt. Organschäden konnten selbst nach hoher Überdosierung (10 mg/kg Körpergewicht) bei Ratten nicht nachgewiesen werden (Pala 1966).

Im klinischen Gebrauch fand die Substanz sehr bald großes Interesse und Arbeiten aus verschiedenen Fachgebieten, wie Gynäkologie, Geriatrie, Radiologie und Proktologie, unterstrichen die sichere laxierende Wirkung und das Fehlen von Nebenwirkungen. Das gleiche gilt für Untersuchungen an Patienten mit Poliomyelitis, Querschnittsyndromen und Anus praeter naturalis, sowie an chronisch obstipierten und an dauernd bettlägerigen Patienten (Clark 1957; Dickie 1970; Dreiling 1959; Evans 1964; Förtsch 1951; Frankl 1953; Kaye und Solomon 1964; Kolshorn 1954; Mandel 1966; Pincock 1960).

⁺ Handelsname: Dulcolax, Dr. Karl Thomae GmbH
Biberach an der Riß
Dosierung: 10 mg/die

Erst in den 60-iger Jahren wurde über die Wasser- und Elektrolytbewegungen am Dickdarm der Ratte unter dem Einfluß von Bisacodyl berichtet. Forth und Mitarb. (1963;1966) zeigten, daß diphenolische Laxantien, zu denen Bisacodyl gehört, einen Einstrom von Wasser und Elektrolyten ins Darmlumen, insbesondere das des Colons, verursachen. Ähnliche Untersuchungen wurden schon 1934 von Straub und Triendl für Anthrachinonderivate vorgelegt. Nach Forth und Mitarb. (1966) haben Gallensäuren eine im Prinzip ähnliche Wirkung.

Über die Resorption und Ausscheidung von Bisacodyl wurde von Ferlemann und Vogt (1965) sowie von Vogt, Schmidt und Dakhil (1965) berichtet. Danach wird Bisacodyl im Dünndarm der Ratte desacetyliert, resorbiert und nach Glucuronisierung in der Darmwand bzw. in der Leber wieder über die Galle ausgeschieden.

In der vorliegenden Arbeit sollte überprüft werden, ob die tierexperimentellen Befunde bezüglich der Wasser- und Elektrolytbewegungen im Colon unter dem Einfluß von Bisacodyl auch beim Menschen zutreffen. Zum zweiten soll die Resorption und die Ausscheidung des applizierten Bisacodyls verfolgt werden.

Hierzu wurde das Colon in vivo nach einer nach Levitan (1965) und Devroede und Phillips (1969a) modifizierten Methode perfundiert.

II. METHODE und MATERIAL

1. Material

1.1 Als Versuchspersonen (VP) dienten fünf männliche, gesunde Freiwillige im Alter von 23 - 56 Jahren.

Nr.	1	27 Jahre	Student	
	2	26 "	"	
	3	23 "	"	
	4	56 "	Rentner	B ₂ -Magen
	5	45 "	Landstreicher	Oesophagitis

1.2 Zur Perfusion wurden folgende Lösungen benutzt:

A. Standardlösung:

Natrium chlorid	8,0
Kalium chlorid	0,2
Natrium bicarbonicum	1,0
Aethanol (DAB 7)	10,0
^PEG 4000	5,0
^^PEG 4000 (¹⁴ C)	0,005
Aqua dest.	ad 1000,0

Die Konzentrationen betragen im Mittel für

Natrium - $149,8 \pm 8,2$ mÄq/L

Kalium - $2,8 \pm 0,14$ mÄq/L

^PEG 4000: Polyäthylenglycol, Typ 4000, Serva
Feinbiochemica, Heidelberg
^^PEG 4000: (¹⁴C): NEC - 473 Polyethylene-1,2-¹⁴C-Glycol
0,25 mCi/5425 mg, LOT No 730-052

Die Radioaktivität der Lösung betrug $2,3 \cdot 10^{-4}$ mCi/L PEG dient als nicht resorbierbarer Marker zur Bestimmung von Volumenverschiebungen (Shields, 1968), wobei der Zusatz von ^{14}C - markiertem PEG eine Vereinfachung in der Messung bedeutet. (Wingate, 1972)

B. Standardlösung + 1 mg% Bisacodyl⁺

Hierzu wurden die 10 mg Bisacodyl zunächst in den 10 ml Äthanol der Standardlösung gelöst und erst kurz vor Beginn der Perfusion der übrigen Lösung zugesetzt. So ließ sich ein Ausfallen des Bisacodyls aus der Lösung vermeiden.

1.3 Sonde

Zur Perfusion wurde eine nach Devroede und Phillips (1968a) sowie Ewe (1965) modifizierte 4 Lumen Sonde benutzt (Abb. 1). Vier Polyvinylschläuche mit einem Durchmesser von je 0,2 mm - einer der Schläuche war radiologisch schattengebend - wurden mit Tetrahydrofuran zusammengeklebt. Die Gesamtlänge der Sonde betrug vier Meter, der Durchmesser etwa 0,5 cm. An der Spitze der Sonde befand sich ein Beutel (Fingerling) mit metallischem Quecksilber. Dieses Säckchen bewirkte durch sein Gewicht und seine Verformbarkeit eine bessere Führung der

⁺ Bisacodyl: Dulcolax - Reinsubstanz: Charge F 3409
Dr. Karl Thomae GmbH

Sonde im Magen-Darm-Trakt, zum zweiten ermöglichte es durch seine Schattengebung eine bessere Lokalisation der Sondenspitze. 30 cm proximal der Spitze befand sich ein Ballon, der sich nach Bedarf aufblasen ließ, um das terminale Ileum gegen das Colon abzudichten. Der Druck im Ballon wurde durch ein Blutdruckmanometer kontrolliert und auf 35 mm Hg eingestellt.

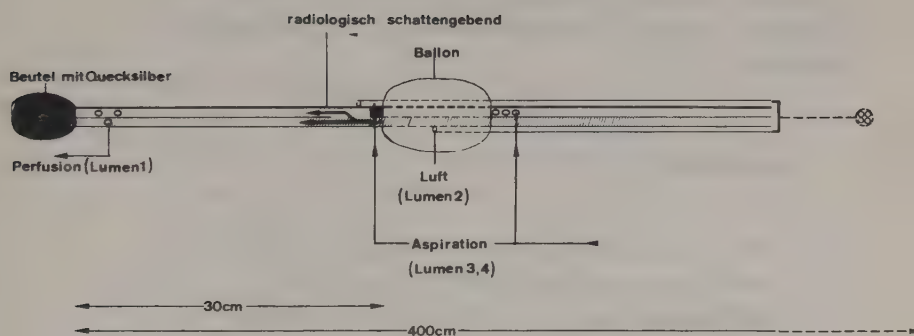


Abb.: 1: Perfusionssonde

Die vier Lumina waren in folgender Weise angeordnet:

Lumen 1: Öffnung an der Spitze der Sonde - Perfusion

Lumen 2: Öffnung im Ballon - Luftzufuhr

Lumen 3: Öffnung direkt distal des Ballons

Lumen 4: 2 Öffnungen 15 und 20 cm proximal des Ballons

Die Öffnungen der Lumina 3 und 4 dienten zum Absaugen aus dem terminalen Ileum.

Zum Auffangen des Perfusates wurden Analkatheter mit einem Durchmesser von 12 mm benutzt, der 10 cm tief in das Rectum eingeführt wurde. So konnte der rektale Ausfluß bequem in tiefer stehenden Gefäßen aufgefangen werden.

2. Versuchsablauf

2.1 Die Sonde wurde von den Versuchspersonen jeweils gegen Abend geschluckt. Zuvor wurden peroral 10 mg Paspertin zur Förderung der Magen-Darm-Motorik gegeben. Die Magenpassage der Sonde wurde radiologisch kontrolliert, um ein Aufwickeln der Sonde im Magen zu vermeiden. Nach Bedarf erhielten die Versuchspersonen ein Schlafmittel, um die erste Nacht möglichst störungsfrei verbringen zu können.

In den folgenden Tagen wurde die Lage der Sonde morgens und abends kontrolliert. Im allgemeinen erreichte die Sondenspitze das Caecum nach 3 - 4 Tagen. Die bis zum Erreichen des Colons benötigte Länge lag zwischen 150 und 350 cm. Die richtige Lage wurde durch wenige qcm Kontrastmittel (Gastrographin), die durch das Perfusionslumen gespritzt wurden, verifiziert. Der Ballon, der so im terminalen Ileum zu liegen kam, wurde bis zu einem Druck von 35 mm Hg aufgeblasen. (Abb. 2)

Die Nahrungsaufnahme während dieser Tage war nicht eingeschränkt. Lediglich am ersten Abend wurde flüssige bis breiige Kost vorgezogen.

Die Versuchspersonen 2 + 3 zogen in der zweiten Nacht im Schlaf die Sonde um jeweils ca. 100 cm zurück. Dadurch wurde die Zeit bis zum Erreichen des Colons entsprechend länger (Tab. 1). Bei der Versuchsperson Nr. 3 war die Sonde zunächst schon zuweit ins Colon vorgedrungen. Sie konnte aber durch Zurückziehen richtig plaziert werden.

2.2 An die Öffnungen proximal und distal des Ballins (Lumina 3 + 4) wurde eine Saugpumpe (Typ MEDAP, Bad Homburg) für die Dauer des gesamten Versuches angeschlossen. Der Sog betrug 2 m Ws. Hierdurch sollten Verunreinigungen des Colons durch Ileuminhalt vermieden und ein eventueller Reflux aus dem Colon bemerkt werden.

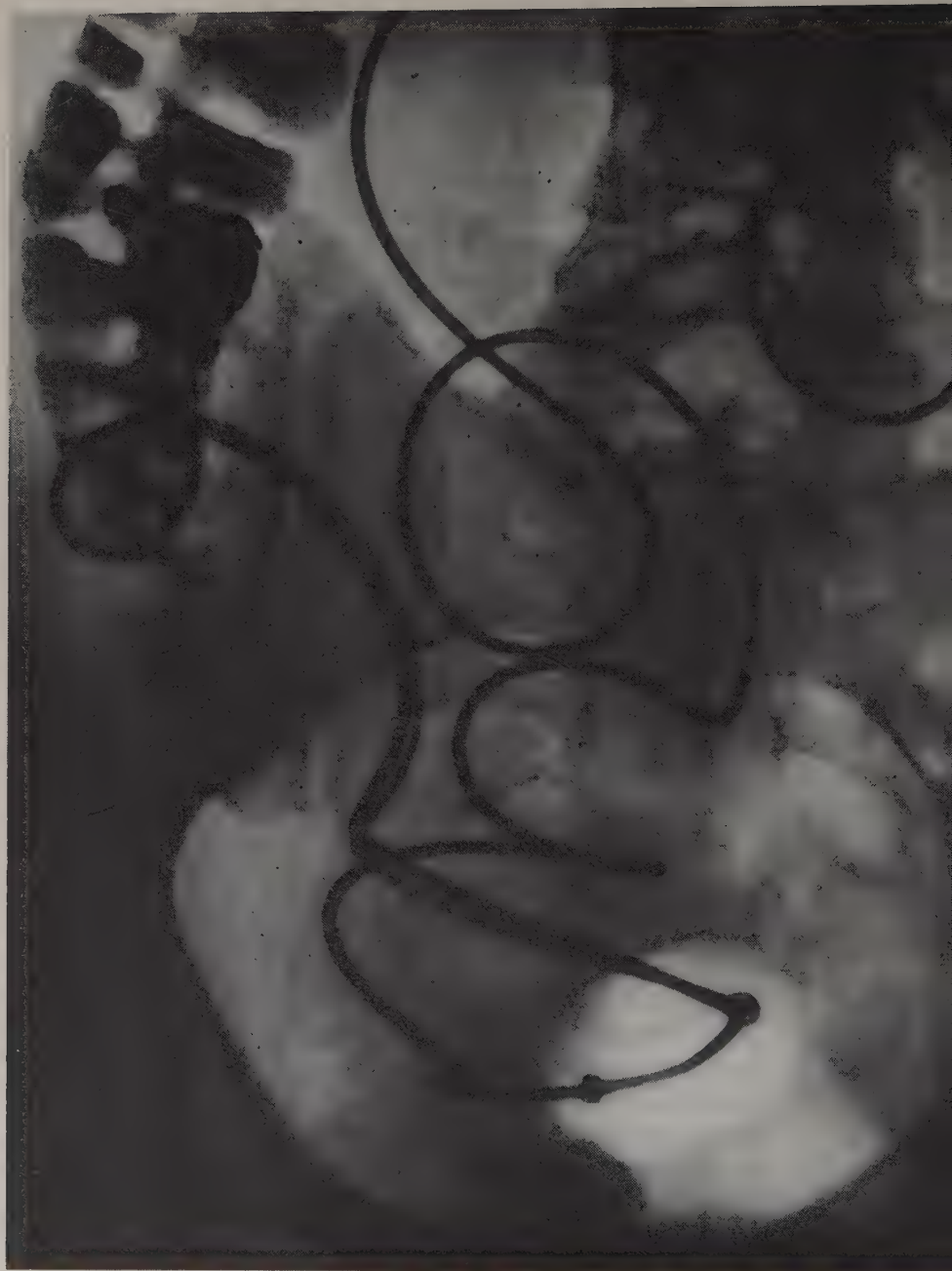


Abb. 2: Lage der Sonde im Colon

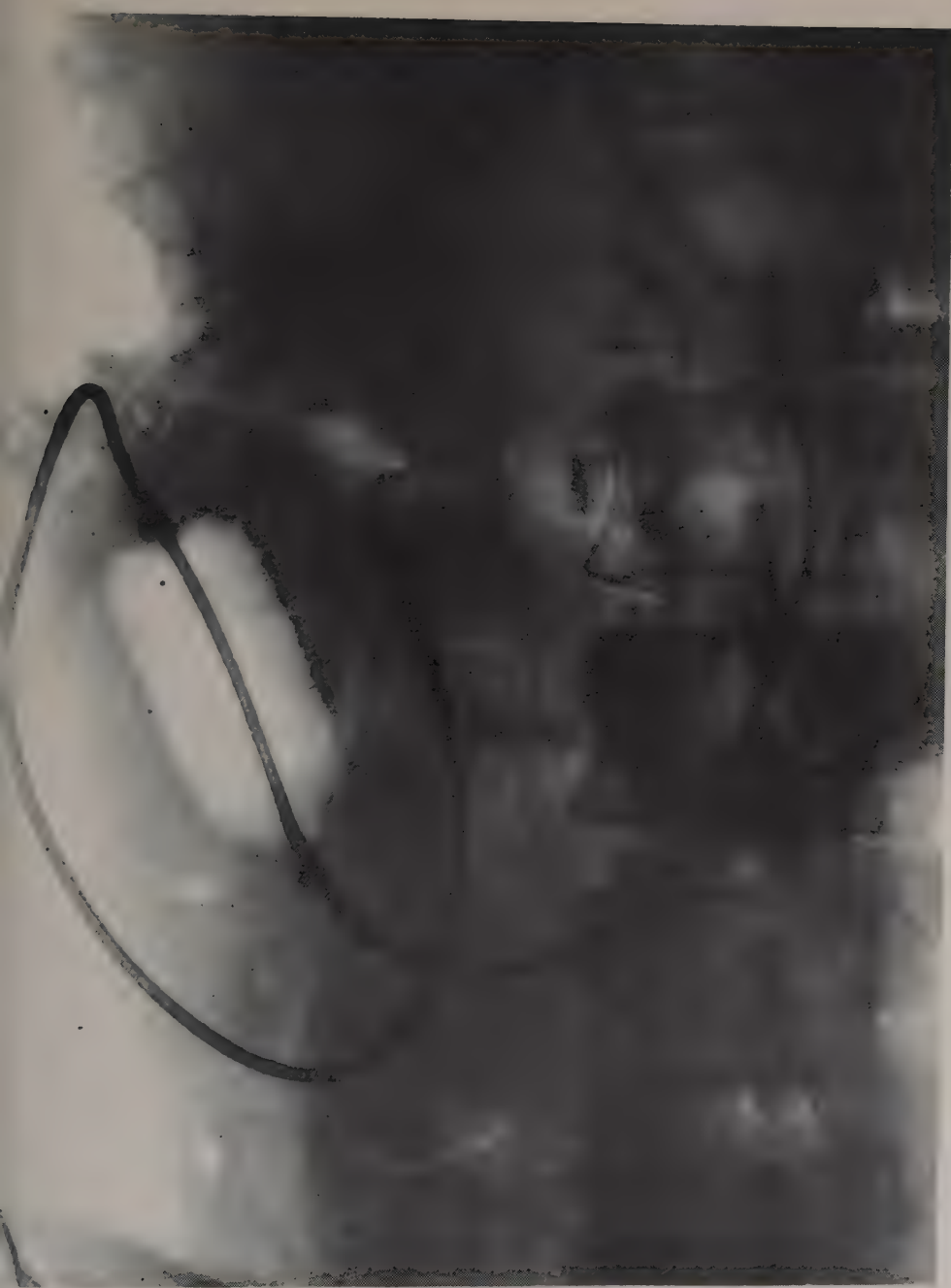


Abb. 3: Lage der Sonde im Duodenum nach
Zurückziehen aus dem Colon

Perfundiert wurde mit Hilfe einer Rollenpumpe (Typ: Heidolph Schlauchpumpe Type SP-V). Der Darm wurde zunächst solange mit Standardlösung bei einer Rate von 25 ml/min gespült, bis der Stuhl flüssig und ohne gröbere Bestandteile war. Danach wurde der Analkatheter gelegt. Die Spülung wurde dann mit einer Rate von etwa 10 ml/min (Tab. 1) fortgesetzt bis der Ausfluß optisch klar erschien. Stärkere Verfärbungen, die während der Perfusion auftraten, konnten bei der ^{14}C - Messung mit Hilfe einer Quenchkurve korrigiert werden. Dazu wurde verunreinigte Perfusionslösung aus einem Vorversuch in fallender Konzentrationsreihe mit gleichen Beträgen von ^{14}C -PEG versetzt und der Aktivitätsabfall gemessen.

Die eigentliche Perfusion gliederte sich in folgende Abschnitte:

- | | | | | | | |
|----|---|------|---|-----------|-----|--------------------------------------|
| A. | 1 | Std. | - | Perfusion | mit | Standardlösung |
| B. | 1 | " | - | " | " | Bisacodyl-haltiger
Standardlösung |
| C. | | | | | | |
| D. | 2 | " | - | " | " | Standardlösung -
Kontrollperiode |

Die Perfusionsgeschwindigkeit entsprach den in Tab. 1 angegebenen Werten. Der rektale Ausfluß wurde in aliquots von jeweils 15 min. gesammelt. Von diesen Proben wurde das Volumen und die Konzentrationen von Natrium, Kalium, PEG und Bisacodyl bestimmt.

- 2.3 Der Urin aller Versuchspersonen wurde bis zu einem Zeitraum von 12 - 18 Std. post perfusionem gesammelt und auf Bisacodyl und PEG untersucht. Bei vier der fünf Versuchspersonen wurde der Urin fraktioniert gesammelt.
- 2.4 Galle: Nach Beendigung der Perfusion wurde die Lage der Sonde erneut radiologisch kontrolliert und dann so zurückgezogen, daß der Ballon distal der C-Schlinge des Duodenums zu liegen kam (Abb. 3). Nun wurden 100 E Cholezystokinin intravenös injiziert und während der folgenden 30 min. das Duodenalsekret durch die Öffnungen von Lumen 4 abgesaugt. Die so gewonnene Galle wurde auf Bisacodyl und PEG untersucht.

Tab. 1:

VP	zum Erreichen des Colons nötige Zeit (Std.)	Länge (cm)	Perfusionsge- schwindigkeit ml/min	Colon rein nach min
1	62	200	10,5	150
2	87	290	9,6	180
3	90	220	10,0	150
4	64	250	10,0	180
5	65	350	11,2	120

3. Chemisch analytische Methoden

3.1 Natrium und Kalium wurden im Eppendorf-Flammphotometer bestimmt.

3.2 Das mit ^{14}C markierte PEG wurde im Packard-Liquid Scintillationszähler bestimmt. Als Scintillationsflüssigkeit wurde Packard, Insta-Gel (Packard Instrument International S.A., Zürich Schweiz) verwendet.

3.3 Bisacodyl wurde nach der von Weist und Birkner angegebene Methode bestimmt (Manuskript: Wirkungsmechanismus und Metabolismus von Laxantien)⁺.

Nach den von Ferlemann und Vogt (1965) und von Vogt und Schmidt (1965) vorgelegten Ergebnissen konnte bei Ratten Bisacodyl (4,4-Diacetoxy-diphenyl-pyridyl-2-methan) in dieser Form nur in Spuren nachgewiesen werden. Die Substanz lag vielmehr in der Form des Desacetyl-Bisacodyl (-4,4-Dihydroxy-diphenyl-pyridyl-2-methan) und Desacetyl-Bisacodyl-Monoglucuronid vor.

a.) Extraktion von Bisacodyl und Desacetyl-Bisacodyl.

Nach Ferlemann und Vogt (1965) lösen sich die beiden Substanzen bei einem pH von 7-8 nicht in wässriger Lösung, dagegen gut in

⁺Für die Einarbeitung in diese Methode, sowie für die Überlassung von Reinsubstanzen bin ich der Fa. Dr. Karl Thomae GmbH, insbesondere Herrn Beschke zu Dank verpflichtet.

organischen Lösungsmitteln. Daher werden die Proben (4 ml-Perfusat; 10 ml-Urin; 5 ml-Galle) mit jeweils 10 ml m/15 Phosphatpuffer, der auf einen pH von 7,5 eingestellt ist, versetzt und mit 1n NaOH auf pH 7,5 eingestellt. Dann wird der Ansatz dreimal mit je 50 ml Diäthyläther extrahiert und die Ätherphase über wasserfreiem CaCl_2 getrocknet und dann filtriert. - Die wässrige Phase wird bei genügend Ausgangsmaterial (2. Ansatz) verworfen. Ist dies nicht der Fall, wird sie wie der zweite Ansatz zum Nachweis des glucuronisierten Bisacodyls weiterverarbeitet. - Der Äther wird nun im Vakuumrotationsverdampfer bei 37°C abgedampft. Die Rückstände werden in 0,5 ml Aceton gelöst und auf Kieselgel-F-254-Platten zur Dünnschichtchromatographie aufgetragen.

b.) Extraktion von Desacetyl-Bisacodyl-Glucuronid.

Da Bisacodyl in seiner glucuronierten Form in Äther nicht löslich ist, werden im zweiten Ansatz die Proben mit 1n HCl auf pH 5 eingestellt. Nach Hinzufügen von 500 Fishmann - Einheiten Ketodase (beta-Glucuronidase aus Rinderleber, Warner Chilcott) werden die Proben 24 Stunden im Brutschrank bei 37°C inkubiert. Danach wird Phosphatpuffer hinzugefügt und die Proben werden wie oben angegeben weiterverarbeitet.

c.) Dünnschichtchromatographie und quantitativer Nachweis.

Zur leichteren Identifikation und zur Kontrolle der Eichkurve werden auf jeder Platte je 5 mmg Bisacodyl und Desacetyl-Bisacodyl mitentwickelt. Als Fließmittel wird ein Gemisch von Benzol - Isopropanol im Verhältnis 9:1 benutzt. Dabei liegen die R_F -Werte für Bisacodyl bei 0,6, für Desacetyl-Bisacodyl bei 0,3. (Abb. 10) Die Substanzflecken werden auf Grund ihrer Fluoreszenzlöschung bei 254 m μ lokalisiert, quantitativ ausgekratzt und in Schliffreagenzgläser überführt. Das Kieselgel wird mit 2 ml einer 50% äthanolischen, frisch zubereiteten 2N-NaOH versetzt und sofort anschließend mit 2 ml einer 25%igen Lösung von 0,1n Tetra-n-butylammoniumhydroxidlösung in Essigsäureäthykester überschichtet. 0,1 ml einer 1% Kaliumhexacyanoferrat-III-Lösung werden dann in Polyäthylenhütchen pipettiert und die gefüllten Hütchen vorsichtig auf die Flüssigkeit gesetzt. Das Reagenzglas wird verschlossen und 30 sec. lang geschüttelt. Nach Trennung der beiden Phasen werden von der oberen Phase 2 ml abpipettiert und die Extinktion im Photometer bei 578 m μ gegen den Leerwert gemessen. Die Messung erfolgt 3 min. nach Beginn des Schüttelns.

Als Leerwerte werden benutzt:

- a. für den rektalen Ausfluß: eine Probe aus Abschnitt A
- b. für den Urin: der vor Perfusionsbeginn abgegebene Urin
- c. für die Galle: ein Gemisch von verschiedenen durch Sekretintest gewonnenen Gallen

"Der Farbreaktion liegen folgende chemische Vorgänge zugrunde. Bei der Oxidation des Desacetyl-Bisacodyl-Moleküls in alkalischem Medium mit Kaliumhexacyanoferrat-III entsteht ein blau gefärbtes, sehr unbeständiges Zwischenprodukt. In wässriger Lösung zerfällt es innerhalb weniger Sekunden. Wird es jedoch im Moment der Entstehung in Äthylacetat geschüttelt, das zur Farbstabilisierung zudem noch mit Tetra-n-butylammoniumhydroxid versetzt ist, so läßt sich der Farbstoff über eine ausreichend lange Zeit stabilisieren." (Weist und Birkner)

Aus der Extinktion läßt sich an Hand der Eichkurve Bisacodyl quantitativ bestimmen.

d.) Die Eichkurve wurde folgendermaßen erstellt:

Die Extinktionen von Bisacodyl wie auch Desacetyl-Bisacodyl wurden mehrfach im Bereich der Stützstellen 2, 5, 10, 15, 20 und 25 µg bestimmt. Hierbei ist ein Umrechnungsfaktor von 1,3 zu berücksichtigen, der sich aus

den Molekulargewichten der beiden Substanzen errechnet. Die Reinsubstanzen wurden in Urin, Galle und Perfusat eingewogen. Es zeigte sich, daß die Extinktion beim Messen gegen den jeweiligen Leerwert unabhängig von der Art der Proben war. Aus den Messungen (n=51) wurde die Eichkurve als Regressionskurve berechnet (Abb. 4): $y = 0,024 x - 0,001$

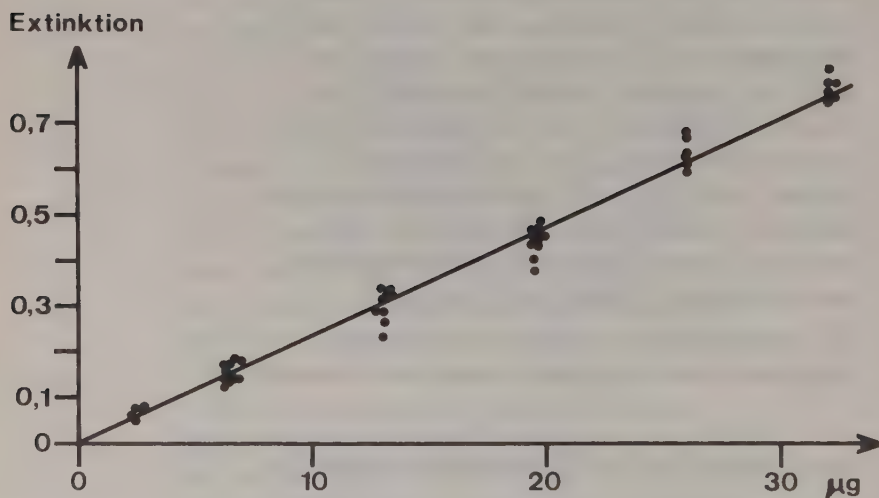


Abb. 4: Eichkurve für Bisacodyl - $y = 0,023 x - 0,016$
Korrelationskoeffizient: 0,985

4. Berechnung und Statistik

4.1 Resorptionsberechnung

Mit Hilfe von PEG, welches im Magen-Darm-Trakt nicht resorbiert wird (Shields 1968), läßt sich der Nettotransport von Wasser und gelösten Substanzen nach folgenden Formeln (Ewe und Summerskill 1965) berechnen:

1. Nettotransport von H_2O in

$$\text{ml/min} = \frac{\text{Vol}_{\text{ein}}}{\text{min}} \times \left(1 - \frac{\text{PEG}_{\text{ein}}}{\text{PEG}_{\text{aus}}} \right)$$

2. Konzentrationsänderung einer gelösten Substanz in Prozent der Ausgangslösung

$$\% = 100 - 100 \left(\frac{\text{Subst.}_{\text{aus}}}{\text{Subst.}_{\text{ein}}} \times \frac{\text{PEG}_{\text{ein}}}{\text{PEG}_{\text{aus}}} \right)$$

3. Nettotransport der gelösten Substanz in

$$\text{mmg/min} = \frac{y}{100} \times \frac{\text{mmg}_{\text{ein}}}{\text{min}} \quad y = \text{Konz.änderung in \%}$$

Positive Vorzeichen entsprechen einer Resorption, negative Vorzeichen entsprechen einer Sekretion.

Die Umrechnungen in mmÄq/min erfolgten unter Berücksichtigung von Atomgewichten und Wertigkeit wobei unter Sekretion hier der Nettoausstrom vom Blut ins Darmlumen, unter Resorption der Nettoeinstrom vom Lumen zum Blut zu verstehen ist, ohne daß damit eine Aussage über eventuelle Transportmechanismen gemacht werden soll.

4.2 Statistische Berechnungen

Da es sich in der vorliegenden Arbeit nur um eine geringe Anzahl von Versuchspersonen handelt, wurde auf eine zusammenfassende statistische Untersuchung verzichtet und die gesonderte Betrachtung der einzelnen Versuchsabläufe und ihrer Ergebnisse vorgezogen.

III. ERGEBNISSE

1. Einfluß des Bisacodyls auf den Wasser- und Elektrolyttransport

Unter dem zunehmenden Einfluß von Bisacodyl im Verlauf der Perfusion wird die Resorption von Wasser und Elektrolyten nicht nur vermindert, sondern die anfängliche Resorption wird schließlich zur Sekretion. Einen Überblick über das gesamte Resorptionsverhalten des Colons im Verlauf der Perfusion bei den fünf Versuchspersonen soll Abb. 5 vermitteln. Die Resorption bzw. Sekretion von Wasser, Natrium und Kalium in Abhängigkeit vom Perfusionsablauf und von der Bisacodylkonzentration ist in fünf Säulendiagrammen dargestellt. Die Änderung des Resorptionsverhalten läßt sich daraus unschwer erkennen.

1.1 Nettotransport von Wasser

Während des Abschnittes A (Perfusion mit Standardlösung) wird H_2O vom Colon resorbiert. Die Beträge liegen durchschnittlich um 1-2 ml/min. Im Abschnitt B (Perfusion mit Bisacodyl-haltiger Lösung) nimmt die Resorption schnell ab, und mit steigender Bisacodylkonzentration kommt es zu einer Sekretion von H_2O . In den Abschnitten C und D (Perfusion mit Standard-

lösung) steigt die Sekretion von H_2O für ca. 30 Minuten noch an. Erst dann kommt es wieder zu einem Abfall der Sekretion. Werte, die jenen aus Abschnitt A vergleichbar wären, wurden bei keiner Versuchsperson innerhalb dieser 2 Stunden dauernden Kontrollperiode erreicht. Dieses Verhalten kommt in Abb. 6 zum Ausdruck. Die genauen Werte finden sich in Tab. 2.

1.2 Nettotransport von Natrium

Der Transport von Natrium steht in enger Korrelation zum Wassertransport (vergl. Abb. 13). Daher kehrt sich hier in gleicher Weise die anfänglich vorhandene Resorption in Sekretion um. Aus Abb. 7 läßt sich der Verlauf der Natriumresorption bzw. -sekretion bei den einzelnen Versuchspersonen ansehen. Tab. 3 gibt Auskunft über die gemessenen Beträge.

1.3 Nettotransport von Kalium

Kalium wird unter den Bedingungen, wie sie in dieser Arbeit vorliegen, auch ohne Bisacodyl vom Colon sezerniert. Dabei hängt die Höhe der Sekretion von der vorhandenen Kalium-Konzentration im Lumen ab. Unter der steigenden Bisacodylkonzentration wird jedoch die Sekretion von Kalium vervielfacht. Eine so enge Beziehung zum Wasser-

transport, wie sie beim Natriumtransport vorliegt, ist hier jedoch nicht zu finden. Abb. 7 und Tab. 4 geben Auskunft über die Beträge der Kalium-Sekretion.

Die Kurven zeigen, daß die Änderungen im Netto-transport für H_2O , Natrium und Kalium erst im Verlauf des Abschnittes B eintreten. Das Maximum der Sekretion liegt meist in der ersten Hälfte von Abschnitt C. Dann erst nimmt im weiteren Verlauf die Sekretion ganz langsam ab. Eine Normalisierung der Resorptionsverhältnisse wurde bei keiner Versuchsperson erreicht.

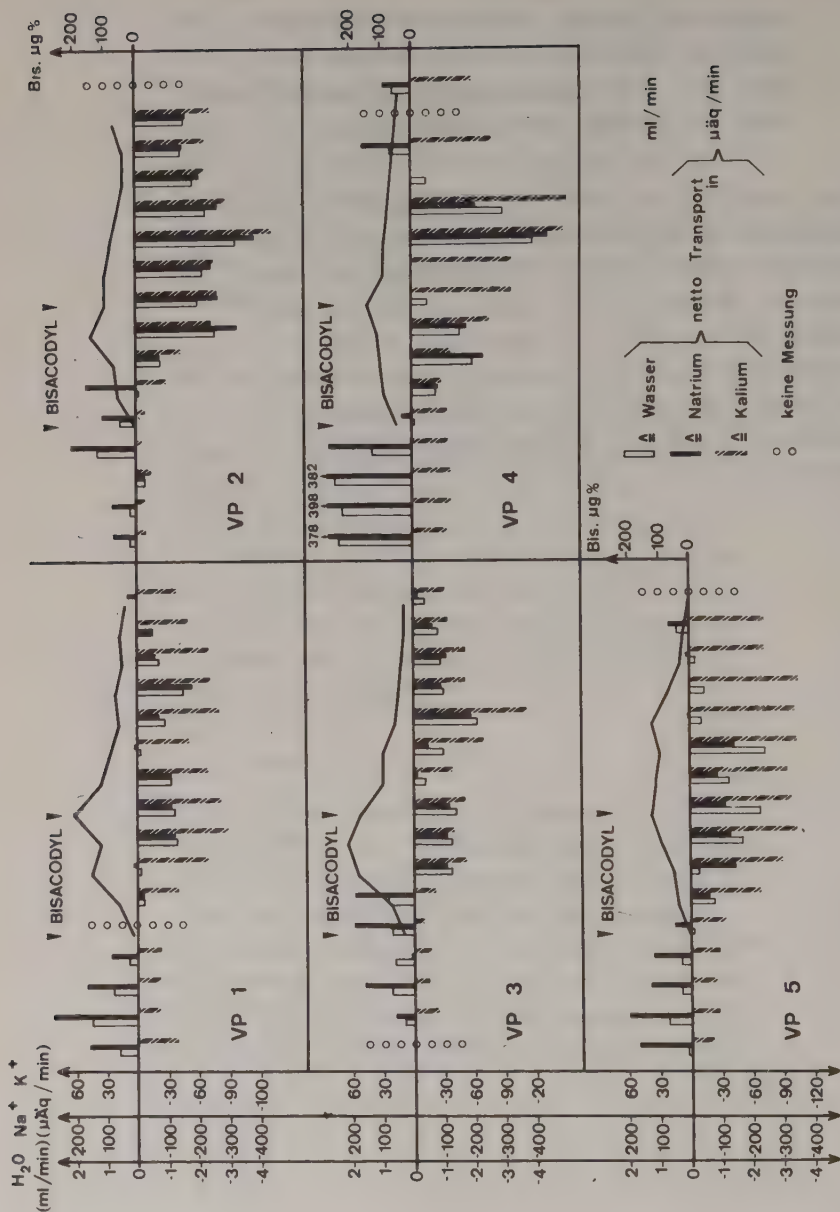


Abb. 5: Beeinflussung der Wasser- und Elektrolytbewegungen unter dem Einfluß von Bisacodyl; + = Sekretion; - = Resorption; die durchgezogene Kurve gibt die Bisacodyl-Konzentration im rektalen Ausfluß an.

Tab. 2: Beeinflussung der Wasserbewegung durch Bisacodyl
 Nettotransport von H_2O in ml/min
 + = Resorption
 - = Sekretion

	1	2	3	4	5	Mittel- wert
A 1	+0,6	+0,2	--	+2,4	+0,1	+0,8
2	+1,5	+0,2	+0,3	+2,3	+0,7	+1,0
3	+0,8	-0,3	+0,7	+2,5	+0,3	+0,8
4	+0,3	+1,3	+0,6	+1,3	+0,3	+0,8
B 1	--	+0,5	+0,7	-0,1	-0,1	+0,25
2	-0,2	-0,1	+0,8	-0,8	-0,8	-0,22
3	-0,1	-0,8	-1,3	-2,0	-0,3	-0,9
4	-1,3	-2,6	-1,3	-1,6	-1,7	-1,7
C 1	-1,2	-2,0	-1,4	-0,5	-2,3	-1,5
2	-1,1	-2,2	-0,4	--	-1,3	-1,3
3	-0,1	-3,3	-1,0	-4,0	-2,5	-2,2
4	-0,9	-2,3	-2,1	-3,0	-0,4	-1,7
D 1	-1,5	-1,9	-1,0	-0,5	-0,5	-1,0
2	-0,7	-1,5	-0,9	+0,7	-0,2	-0,5
3	-0,5	-1,6	-0,8	--	+0,4	-0,6
4	+0,0	--	-0,4	+0,6	--	-0,3

Tab. 3: Natrium-Nettotransport in mmÄq/min
bei den Versuchspersonen 1 - 5 im
Verlauf der Perfusion;

+ = Resorption

- = Sekretion ; -- = kein Perfusat

VP.	1	2	3	4	5	Mittel- werte	
Standard- lösg.mÄq/l	147	147,5	150	147,5	165	148,4	
Natr.ein µÄq/min	1500	1385	1505	1473	1925		
A	1	+158	+ 77	--	+378	+166	+195
	2	+278	+ 77	+62	+398	+203	+204
	3	+165	- 25	+159	+382	+124	+161
	4	+ 87	+215	- 1	+221	+120	+161
B	1	--	+111	+196	+ 33	+ 52	+ 98
	2	- 15	+166	+196	- 86	- 59	+ 40
	3	+ 15	- 77	-107	-243	-148	-114
	4	-122	-333	-110	-189	-133	-177
C	1	-113	-270	-120	+000	-117	-124
	2	-113	-250	- 12	--	- 91	- 93
	3	+ 7	-390	- 48	-444	-144	-204
	4	- 72	-270	-196	-217	+ 9	-162
D	1	-181	-208	- 92	--	+ 2	-120
	2	- 60	-157	-113	+152	+ 7	- 34
	3	- 40	-167	- 62	--	+ 65	- 51
	4	+ 30	--	- 15	+ 91	--	+ 35

Tab. 4: Kalium - Sekretion in mmÄq/min bei den Versuchspersonen 1 - 5 im Verlauf der Perfusion; -- = kein Perfusat

VP		1	2	3	4	5	Mittel- werte
Standard- lösg.mÄq/l		2,74	2,75	2,89	2,72	3,05	2,80
Kalium ein µÄq/min		28,8	25,9	29,5	27,2	34,1	--
A	1	-37,6	-11,5	--	-35,7	-21,3	-26,5
	2	-20,5	-11,5	-23,1	-40,8	-27,2	-24,6
	3	-20,6	-15,6	-14,4	-38,8	-25,4	-22,9
	4	-22,6	- 7,2	-16,9	-35,9	-27,2	-21,9
B	1	--	-10,0	-12,6	-34,7	-34,9	-23,0
	2	-42,5	-31,5	-21,0	-28,8	-72,8	-39,3
	3	-69,5	-45,4	-57,2	-37,7	-91,5	-60,2
	4	-92,5	-73,9	-43,8	-77,7	-105,0	-78,5
C	1	-82,0	-81,4	-50,0	-98,3	-100	-81,9
	2	-72,5	-78,6	-41,6	-98,2	-96,7	-77,5
	3	-53,4	-135	-68,7	-148	-105	-102,0
	4	-82,0	-90,4	-109	-154	-103	-107,2
D	1	-76,0	-67,2	-54,0	--	-106	-75,8
	2	-73,8	-68,8	-53,4	-78,5	-70,8	-69,0
	3	-53,4	-74,5	-35,7	--	-73,6	-59,3
	4	-40,8	--	-33,4	-60,5	--	-44,9

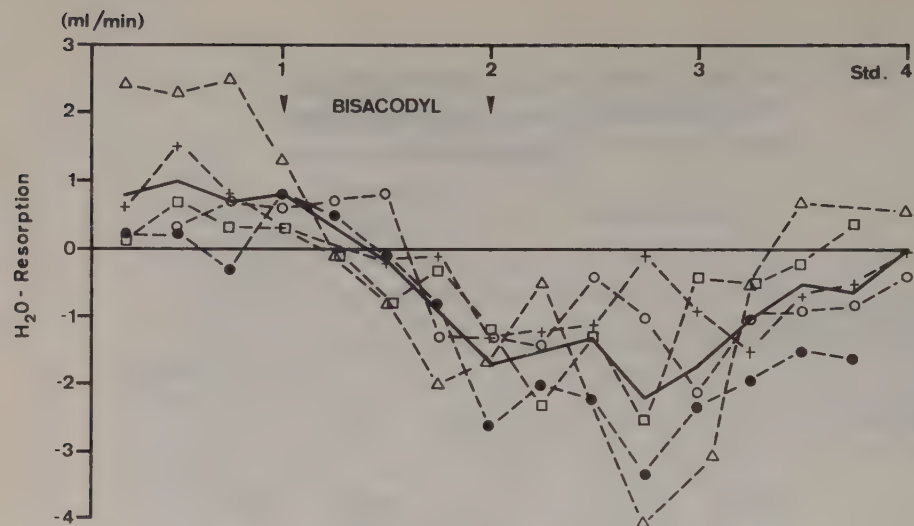


Abb. 6: Beeinflussung des Wassertransportes durch Bisacodyl; gleiche Zeichen = gleiche Versuchspersonen; die durchgezogene Kurve entspricht den Mittelwerten

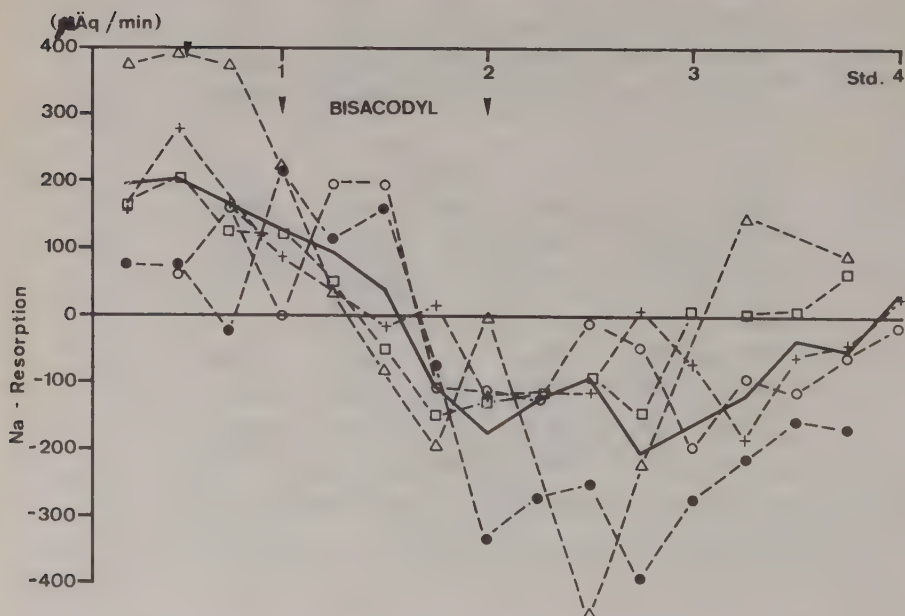


Abb. 7: Beeinflussung des Natriumtransportes durch Bisacodyl; gleiche Zeichen = gleiche Versuchspersonen; die durchgezogene Kurve entspricht den Mittelwerten

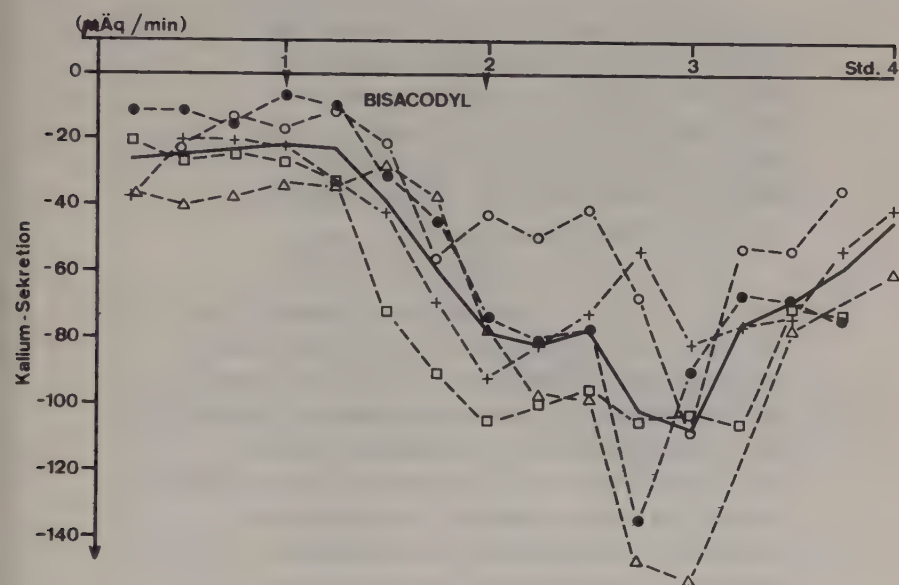


Abb. 8: Beeinflussung des Kaliumtransportes durch Bisacodyl; gleiche Zeichen = gleiche Versuchspersonen; die durchgezogene Kurve entspricht den Mittelwerten

2. Resorption und Ausscheidung von Bisacodyl

Um über die Resorption und Ausscheidung des applizierten Bisacodyls näheres zu erfahren, wurde dies nach der oben beschriebenen Methode im Perfusat, im Urin und in der Galle quantitativ bestimmt. Der Urin wurde dazu über einen Zeitraum von 16 - 18 Stunden gesammelt.

- 2.1 In Tab. 5 sind die Mengen von Bisacodyl, die den Versuchspersonen zugeführt wurden, den Beträgen gegenübergestellt, die sich in den oben genannten Substraten nachweisen ließen. Die wiedergefundenen Gesamtmengen liegen in einem Bereich von 35 - 40% der zugeführten Dosis. Die Verteilung des Bisacodyls auf die Substrate Perfusat, Urin und Galle läßt sich ebenfalls aus der Tab. 5 ersehen. Die Zahlen in () geben die Prozentzahlen bezogen auf die applizierte Gesamtmenge (100%) an. Über die Konzentrationen von Bisacodyl in den genannten Substraten gibt Tab. 6 Auskunft. Für die Konzentration im Perfusat wurde der Mittelwert der vier höchsten gefundenen Konzentrationen aufeinander folgender aliquots eingetragen. Diese lagen im Bereich der Abschnitte B und C. Für den Urin wurde die Konzentration des sofort nach Perfusionsende gelassenen Urins eingetragen.

Bei der Galle entspricht die eingetragene Konzentration der gefundenen Gesamtkonzentration. (Tab. 7-9)

Tab. 5: Zugeführte Mengen von Bisacodyl im μg ;
Verteilung der wiedergefundenen Beträge
im μg ;

Zahlen in () entsprechen Prozent der applizierten Menge; Dauer des Urinsammelns in Stunden

VP	zugeführte Menge (μg)	insgesamt wiedergef. Menge (μg)	davon im Perfusat (μg)	Urin (μg)	Galle (μg)	U.ges. über Std.
1	6330 (100)	2515 (39,7)	1709 (27)	786 (12,4)	18 (0,3)	15
2	5460 (100)	1993 (36,5)	1573 (28,7)	406 (7,4)	14 (0,3)	10
3	6100 (100)	2371 (39,0)	1731 (28,4)	629 (10,5)	11 (0,2)	12
4	6040 (100)	2259 (37,4)	1659 (27,4)	581 (9,6)	19 (0,3)	15
5	6610 (100)	2441 (36,9)	1517 (22,9)	920 (13,9)	4 (0,1)	18

Tab. 6: Konzentrationen von Bisacodyl in den Substraten Perfusat, Urin und Galle in mg%; die Konzentration im Perfusat entspricht dem Mittelwert der vier höchsten Konzentrationen aufeinanderfolgender aliquots; für den Urin ist die Konzentration des sofort nach Perfusionsende abgegebenen Urins angegeben

VP	Perfusat mg%	Urin mg%	Galle mg%
1	0,15±0,0	0,11	0,18
2	0,10±0,0	0,16	0,04
3	0,17±0,0	0,10	0,07
4	0,11±0,0	0,09	0,06
5	0,11±0,0	0,20	0,07

2.2 Bisacodyl im Perfusat

Betrachtet man die aliquots der einzelnen Perfusionsabschnitte bezüglich ihrer Bisacodylkonzentration gesondert, so zeigt sich ein recht charakteristischer Verlauf (Tab. 7 und Abb. 8). Die Konzentrationen steigen in den gesammelten aliquots bis gegen Ende von Abschnitt B (Perfusion mit Bisacodyl-haltiger Lösung) bzw. noch bis zur Mitte von Abschnitt C an, und fallen erst

dann wieder mit zum Teil sehr unterschiedlichen Schwankungen bis zum Ende von Abschnitt D ab. Hier ist auch ein Vergleich mit den Kurven der Nettotransporte von Wasser und Elektrolyten (Abb. 6-8) angebracht.

Auffallend ist, daß die Konzentrationen im rektalen Ausfluß um etwa eine Zehnerpotenz niedriger liegen als die der in Abschnitt B zugeführten Lösungen. (Abb. 9) Dieser Verdünnungseffekt läßt sich nicht nur durch die Zunahme der H_2O -Sekretion erklären. Die im rektalen Ausfluß wiedergefundenen Mengen Bisacodyl betragen weniger als 30% der jeweils zugeführten Menge. Zur Substanz selbst ist zu sagen, daß im rektalen Ausfluß das Bisacodyl ausschließlich in der Form des Desacetyl-Bisacodyls vorlag (Abb. 10), während die Zufuhr in acetylierter Form erfolgte. Ein zweiter Ansatz der Proben mit Ketodase zeigte, daß das Bisacodyl in der wieder aufgefangenen Flüssigkeit in der Form des Glucuronides nicht vorhanden war.

Tab. 7: Bisacodylkonzentration im rektalen Ausfluß in mg% im Verlauf der Perfusion bei den 5 Versuchspersonen.
 -- = kein Perfusat

VP	1	2	3	4	5
A 1-4	kein Bisacodyl				
B 1	0,02	0,00	0,03	0,05	0,00
2	0,06	0,06	0,07	0,09	0,04
3	0,15	0,07	0,18	0,10	0,05
4	0,12	0,15	0,21	0,11	0,09
C 1	0,21	0,10	0,17	0,14	0,12
2	0,12	0,10	0,10	0,09	0,11
3	0,09	0,08	0,10	0,09	0,10
4	0,06	0,06	0,06	0,08	0,12
D 1	0,07	0,04	0,05	--	0,07
2	0,05	0,04	0,04	0,06	0,03
3	0,05	0,07	0,03	--	0,02
4	0,04	--	0,03	0,04	0,00

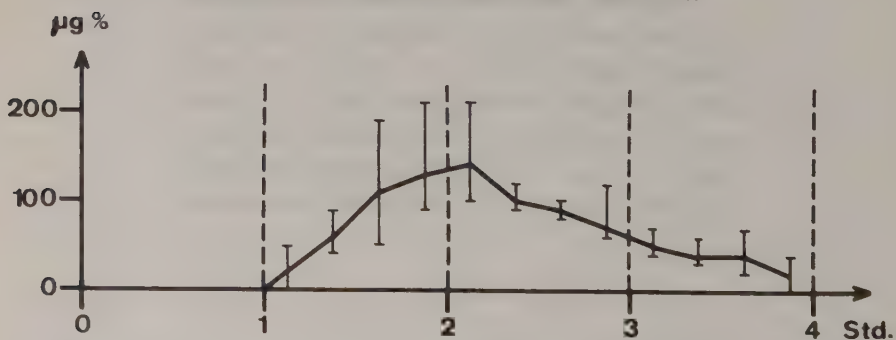


Abb. 9: Bisacodylkonzentration im rektalen Ausfluß; Mittelwerte mit kleinstem und größtem Wert

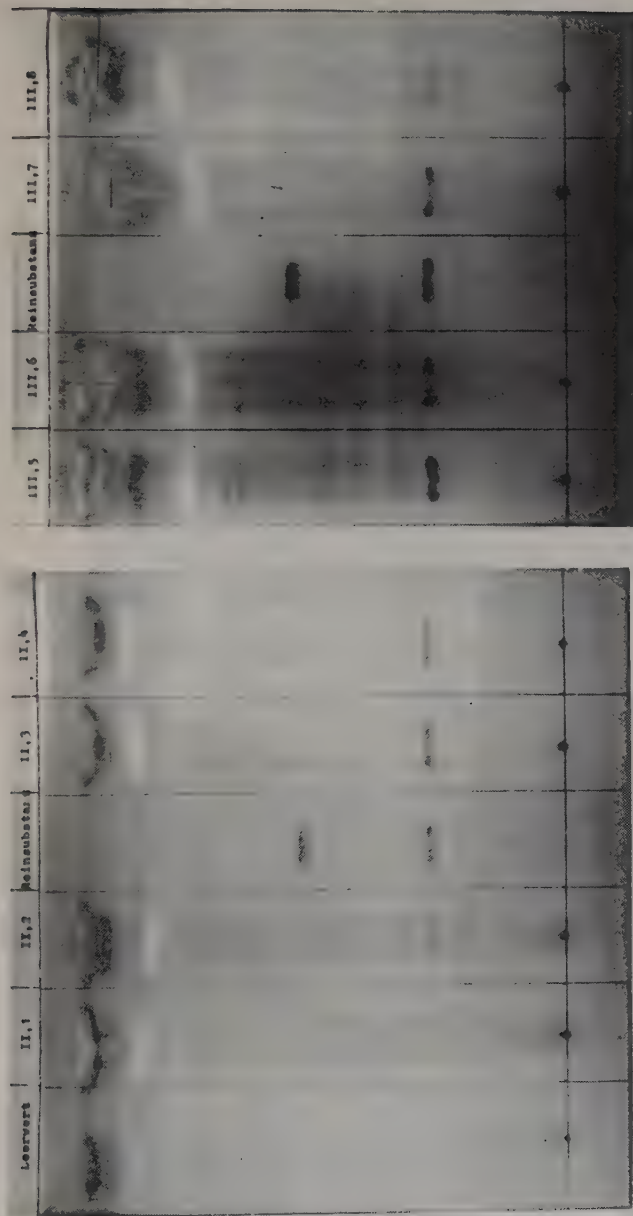
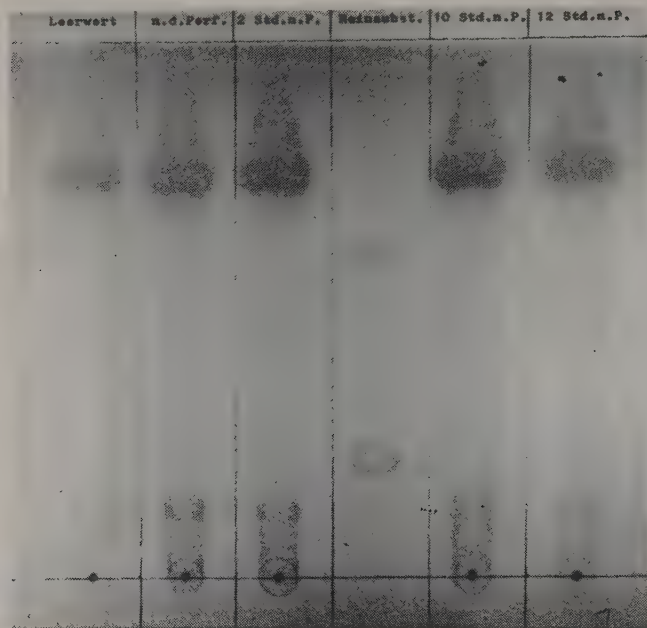


Abb. 10: Dünnschichtchromatographie von Bisacodyl im Perfusat
(mit Reinsubstanzen)

RF - Werte für
 Bisacodyl: 0,6
 Desacetyl-Bisacodyl: 0,3

Abb. 11: Dünnschichtchromatographie
Bisacodylnachweis im Urin

a) ohne Ketodase



b) mit Ketodase

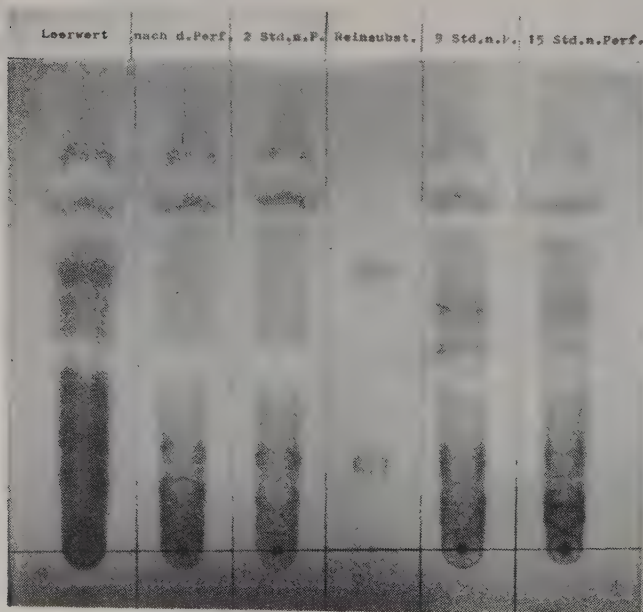
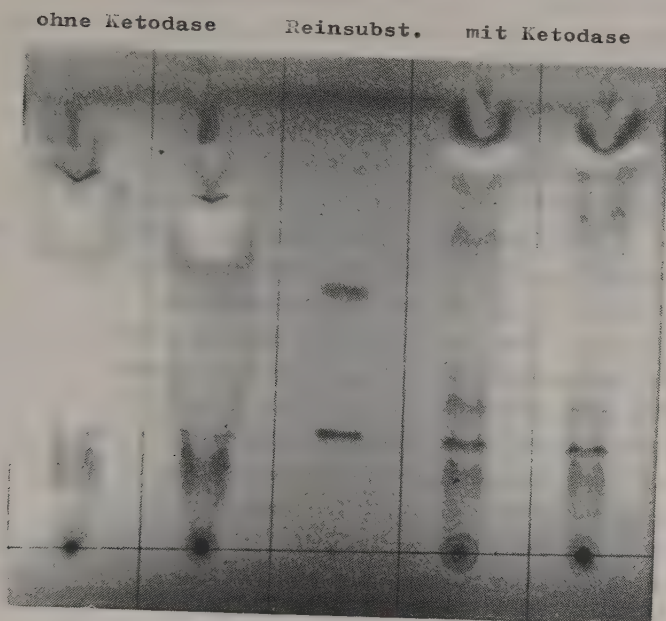


Abb. 12: Dünnschichtchromatographie
Bisacodylnachweis in der Galle



2.3 Bisacodyl im Urin

Um die Frage zu klären, ob und in welcher Form Bisacodyl über die Nieren ausgeschieden wird, wurde der Urin der Versuchspersonen zunächst ohne, dann mit Ketodase auf Bisacodyl untersucht. Hier zeigte sich, daß in den Ansätzen ohne Ketodase kein Bisacodyl vorhanden war (Abb. 11). In den Ansätzen mit Ketodase war hingegen bei allen Versuchspersonen der Bisacodylnachweis positiv. Demnach liegt Bisacodyl im Urin nur in seiner glucuronisierten Form vor. Über die absoluten Beträge sowie die Konzentrationen gibt Tab. 8 Auskunft. Über den zeitlichen Ablauf der Bisacodyl-Ausscheidung durch die Nieren kann nur bei drei Versuchspersonen eine Aussage gemacht werden, da nur hier der Urin fraktioniert gesammelt wurde. In den beiden Urinportionen, die auf die Perfusion folgen ist die Konzentration relativ hoch. Doch auch in dem Urin, der nach 12 - 15 Stunden noch gesammelt wurde, läßt sich glucuronisiertes Bisacodyl nachweisen.

Die Untersuchungen auf ^{14}C -PEG im Urin waren alle negativ.

Tab. 8.: Bisacodyl im Urin in ug; Zahlen in ()
 geben die Konzentration in mg% an;
 -- = in diesem Zeitraum kein Urin

Urin	1	2	3	4	5
Gesamt- menge Bisacodyl	786	406	629	581	920
während der Perfusion	--	150 (0,05)	--	--	--
sofort nach der Perf.	390 (0,11)	88 (0,16)	180 (0,10)	180 (0,09)	300 (0,20)
2-3 Std. nach der Perf.	112 (0,11)	88 (0,16)	163 (0,15)		
9-10 Std. n. der Perf.	144 (0,03)	80 (0,05)	193 (0,05)		
12-15 Std. n. der Perf.	140 (0,03)	--	93 (0,03)		
Sammelurin Dauer: der Versuchspersonen 4 - 5				15 Std. 401 (0,02)	20 Std. 620 (0,07)

2.4 Bisacodyl in der Galle

Leider konnten bei den Versuchspersonen jeweils nur wenige ml Galle gewonnen werden. Dies war durch die Versuchsanordnung bedingt. Das visköse Duodenalsekret, die Länge und der geringe Durchmesser der Sonde erschwerten das Absaugen

ganz erheblich. Andererseits konnte den Versuchspersonen ein erneutes Schlucken einer dickeren Sonde nicht zugemutet werden. Daher kann hier eine quantitative Aussage nicht gemacht werden. Die gefundenen Werte sind in Tab. 9 eingetragen. Auch in der Galle lag Bisacodyl lediglich an Glucuronsäure gebunden vor. Freies Bisacodyl konnte nicht nachgewiesen werden. Bei Versuchsperson Nr. 2 blieb die Sonde in Höhe des Duodenums liegen, um nach 12 Stunden nach erneuter i.v. Injektion von 100 E Cholezystokinin nochmals Galle abzusaugen.

Tab. 9: Bisacodylmenge (μg) und -konzentration (mg%) in der Galle

VP	Vol. ml	Bisacodyl in	
		μg	mg%
1	10	18,2	0,18
2	12	5	0,04
3	15	10,5	0,07
4 ⁺	30	19	0,06
5	6	4	0,07

nach 12 Stunden

2	17	9	0,05
---	----	---	------

⁺Versuchsperson 4 hatte einen B₂-Magen

Die Werte zeigen, daß Bisacodyl, wie erwartet, auch über die Galle ausgeschieden wird. Wie aus dem Zusatzversuch von Versuchsperson 2 zu ersehen ist, wird Bisacodyl auch noch nach 12 Stunden in der Galle ausgeschieden. Radioaktives ^{14}C -PEG konnte bei keiner Versuchsperson in der Galle nachgewiesen werden. Verunreinigungen durch Zurückziehen der Sonde lagen also nicht vor.

3. Terminales Ileum

Aus dem terminalen Ileum konnten nur bei zwei Versuchspersonen durch die Lumina 3 und 4 Flüssigkeit abgesaugt werden. Dabei handelte es sich jeweils nur um wenige ml. In diesen beiden Proben waren weder PEG noch Bisacodyl nachzuweisen. Daß bei den übrigen Versuchspersonen die Öffnungen verstopft waren und so ein Absaugen unmöglich machten, ist unwahrscheinlich, da bei allen Versuchspersonen im Anschluß an die Perfusion durch eben diese Öffnungen die Galle gewonnen wurde. Man darf also annehmen, daß weder ein Rückfluß vom Colon ins Ileum vorlag, noch daß eine wesentliche Verschmutzung des Colons durch Ileuminhalt stattgefunden hat. Die Perfusionsen wurden morgens nüchtern durchgeführt.

4. Subjektive Angaben und Beschwerden der Versuchspersonen

Außer dem anfänglichen Brechreiz beim Schlucken der Sonde, verlief die Zeit bis zum Perfusionsbeginn fast beschwerdefrei. Geklagt wurde lediglich über Beinträchtigungen im Sinne einer Pharyngitis, die wahrscheinlich durch die mechanische Reizung verursacht wurde. Die Reinigungsphase und die Perfusion mit Standardlösung (Abschnitt A) verliefen nahezu unbemerkt von Versuchspersonen. Während der Perfusion mit Bisacodylhaltiger Lösung (Abschnitt B) trat bei allen Versuchspersonen nach 10 - 15 Minuten zunächst ein Darmgrimmen auf, welches sich dann bald zu wellenförmigen Krämpfen steigerte. Mit diesen Bauchkrämpfen war dann jedesmal die Entleerung eines größeren Volumens (200 - 500 ml) durch den Analkatheter verbunden. Darauf ließen die Krämpfe meist für etwa 10 min. nach, um dann erneut einzusetzen. Während der anschließenden Kontrollperiode (Abschnitt B und C - Perfusion mit Standardlösung) hielten die Krämpfe noch für etwa 30 min. an, um dann allmählich ganz nachzulassen. Nach Beendigung der Perfusion verspürten die Versuchspersonen Stuhl und Harndrang. Die aus dem Darm entleerte Flüssigkeits-

menge war nach den Angaben der Versuchspersonen gering. Zweimal wurde diese Flüssigkeit aufgefangen; das Volumen betrug 90 und 130 ml. Nach der Perfusion traten bei keiner Versuchsperson Durchfälle auf. Alle Versuchspersonen berichteten über ein normales Einsetzen des Stuhlganges nach 2 - 3 Tagen. Bei allen Versuchspersonen trat am Ende der Perfusion ein starkes Durstgefühl auf.

IV. DISKUSSION

1. Elektrolyttransport bei Perfusion mit Standardlösung - normales Resorptionsverhalten des Colons

Untersuchungen des Elektrolyttransportes im Colon des Menschen konnten bis vor einigen Jahren nur während Laparatomien bzw. am resezierten Colonabschnitt durchgeführt werden (Duthie and Atwell 1963; Duthie et al 1964; Grady et al 1970). Erst durch die Entwicklung der Colonperfusion mit Hilfe einer Sonde und Messung der Resorption mit Hilfe nicht resorbierbarer Marker (Levitan et al 1962; Shields et al 1968; Devroede and Phillips 1969a) wurden einfachere und vielseitigere Untersuchungen der Resorption und Sekretion des Colons möglich. Ein Übersichtsreferat über die Resorption und Sekretion des Colons wurde von Phillips 1969 vorgelegt. Hier nach resorbiert das normale Colon mehr als 90% des Natriums, welches die Ileo-caecalklappe passiert. Patienten mit Ileostoma verlieren 50 bis 100 mÄq/die, während der normale Stuhl bis max. 5 mÄq Natrium/die enthält. (Berger 1960; Kanaghinis 1963) In den Perfusionstudien von Shields and Miles (1965) wie auch von Devroede and Phillips (1969b) wurde dies bestätigt.

Das normale Colon kann hiernach bis zu 400 mÄq Natrium/die gegen einen Konzentrationsgradienten vom Lumen zum Blut transportieren. Die Resorption von Wasser steht nach den obigen Beobachtungen in enger Korrelation zum Natriumtransport, d.h. der Nettotransport von Wasser verläuft entlang dem osmotischen Gradienten, in der Regel vom Lumen zum Blut. Auf Grund von Untersuchungen an Ratten (Cooperstein 1959) und an menschlicher Colonschleimhaut in vitro (Grady et al 1970) wird ein aktiver Natriumtransport entgegen einer elektrischen Potentialdifferenz zwischen Mukosa und Serosa gefordert, während die Wasserabsorption als passives Geschehen infolge der Natriumabsorption zu sehen ist.

Kalium wird vom Colon auch im Normalfall sezerniert. Im Stuhl finden sich 8-15 mÄq/die während im Ausfluß eines Ileostomas der Betrag in der Regel unter 10 mÄq/die (Berger 1960). Auch die Perfusionsstudien zeigen (Devroede and Phillips 1969b; Levitan et al 1962), daß Kalium vom Colon in Kalium-freie Lösungen sezerniert wird. Werden jedoch Kalium-haltige Lösungen benutzt, so resorbiert das Colon Kalium, wenn der Gehalt 15 mÄq/l übersteigt.

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Untersuchung entsprechen denen bisheriger Studien. Während des Abschnittes A - Perfusion mit Standardlösung - wird Natrium aus einer Lösung resorbiert, die etwa 150 mÄq/l an

Natrium enthält (Tab. 3). Kalium wird bei der Konzentration, die in der verwendeten Standardlösung vorlag (2,8 mÄq/l), vom Colon sezerniert. Wasser wird vom Colon resorbiert. Auch hier läßt sich die enge Korrelation zwischen dem Natrium und Wassertransport bestätigen. In Abb. 13 sind diese Beziehungen graphisch dargestellt. Die das normale Colon resorbiert also Natrium und in enger Beziehung dazu Wasser und sezerniert Kalium in Abhängigkeit von der Konzentration. Die hier gefundenen Ergebnisse für das Normalverhalten des Colons bezüglich des Elektrolyt- und Wassertransportes stimmen auch mit den von anderen Autoren veröffentlichten Werten überein (Levitan an Ingelfinger 1965; Head et al 1969; Harris and Shields 1970).

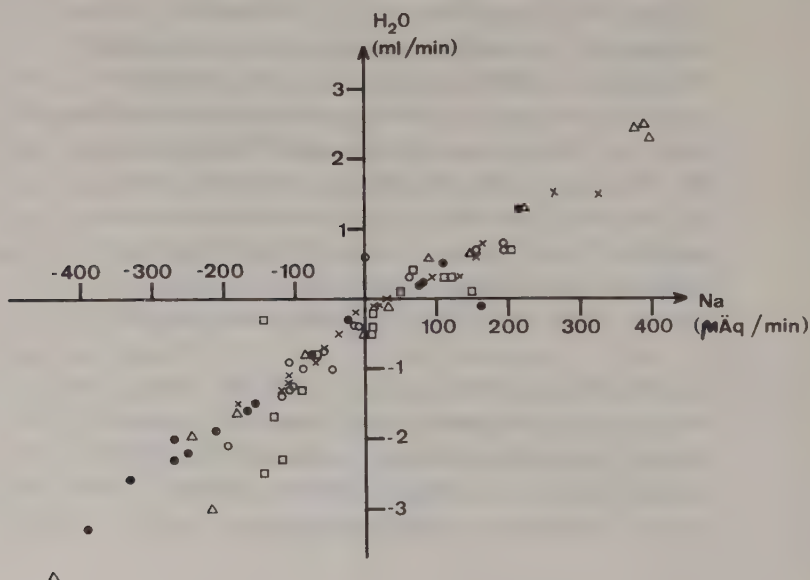


Abb. 13: Verhältnis zwischen Natrium- und Wasser-
netttransport. Gleiche Zeichen entsprechen
den Werten einer Versuchsperson.

2. Elektrolyt- und Wassertransport bei Perfusion mit Bisacodyl-haltiger Lösung

Forth und Mitarb. (1963; 1966) untersuchten den Einfluß von Bisacodyl auf den Elektrolyt- und Wassertransport in einer abgebundenen Colonschlinge der Ratte. Die dort gefundenen Ergebnisse besagen, daß durch Bisacodyl in 1 mg% Lösung und darüber ein Nettostrom von Natrium und Wasser vom Blut zum Lumen bewirkt wird. Der Kaliumeinstrom ins Lumen wird bei Perfusion mit 3 mg% Bisacodyl-haltiger Lösung vervierfacht. Die gleiche Wirkung zeigen andere Diphenole wie Dihydroxydiphenyl-isatin (Forth und Mitarb. 1966) und Oxyphenisatin (Nell et al 1973). Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch Goerg, der in seiner Dissertation die Nettofluxe von Na und H_2O bei der Ratte unter dem Einfluß von Bisacodyl untersuchte. Die tierexperimentellen Befunde dieser Arbeit können in der vorliegenden Untersuchung zum Teil bestätigt werden. Unter dem Einfluß der steigenden Bisacodylkonzentration wird am Abschnitt B zunächst die Resorption von Natrium und Wasser vermindert und wird schließlich zur Sekretion. Der schon im normalen Verhalten des Colons vorhandene Einstrom von Kalium in das Lumen wird unter dem Einfluß von Bisacodyl wesentlich vergrößert. Ein vier- bis fünffacher Wert der Ausgangssekretion wird bei jeder Versuchsperson erreicht.

Über die Änderung der Fluxe für Natrium und Wasser unter dem Einfluß von Bisacodyl kann nichts gesagt werden, da in dieser Untersuchung nur die Nettobewegungen der Elektrolyte und des Wassers gemessen wurden. Hier muß man sich weiterhin auf die Ergebnisse der Tieruntersuchungen stützen. Während Nell bei Oxyphenisatin den Nettoeffekt nur auf ein Anwachsen des Natriumtransportes vom Blut zum Lumen zurückführen konnte, beschreibt Goerg¹, daß im Colon der Ratte unter der Wirkung von Bisacodyl sowohl die Resorption vermindert, wie auch der Einstrom von Natrium ins Darmlumen vermehrt wird.

Die Veränderungen im Elektrolyt- und Wassertransport können durch Permeabilitätsänderung der Schleimhaut, durch Anregung der Sekretion oder durch die Hemmung der Transportmechanismen für Natrium und damit auch für Wasser hervorgerufen werden. Nach den bisher vorliegenden Untersuchungen kann nicht gesagt werden, welcher der Vorgänge die wichtigste Ursache darstellt. Der vergrößerte Richtungsflux vom Blut zum Lumen läßt sich wohl am zwanglosesten durch eine aktive Sekretion erklären. In diese Richtung weisen auch die Befunde von Duthie and Atwell (1963), die an isolierten Colonsegmenten mit villösen Papillomen, welche vermehrt Schleim produzieren, eine erheblich vergrößerte Sekretion von Wasser, Natrium und Kalium fanden.

Ferner berichten Forth und Mitarb. (1966) sowie Mekhjian et al (1970) über die Entleerung der Becherzellen im Colon bei Ratten und Hunden nach Perfusion mit Gallensäuren, die ähnliche Verschiebungen im Elektrolyttransport bewirken wie Bisacodyl und die ebenfalls laxierend wirken. Ob diese Entleerung der Becherzellen allein genügt, um das Anwachsen des Fluxes vom Blut zum Lumen zu erklären ist jedoch fraglich. Ebenfalls kann so die verminderte Resorption nicht erklärt werden. Hier muß doch eine Hemmung der Transportmechanismen in Betracht gezogen werden. Über eine zellschädigende Wirkung von Bisacodyl kann in dieser Untersuchung nichts gesagt werden, da bei den gesunden Versuchspersonen die Materialentnahme zur Histologie nicht indiziert war.

Die enge Beziehung zwischen Natrium und Wassertransport blieb auch während der Perfusion mit Bisacodyl bestehen (Abb. 13), wobei die Hemmung der Natriumpumpe für die verminderte Wasserresorption verantwortlich sein könnte. Dies steht im Gegensatz zu den von Forth (1966) veröffentlichten Ergebnissen, der bei Ratten keine direkte Proportionalität zwischen der Wasser- und Natriumresorption nachweisen konnte. Er fand vielmehr, daß der Nettoeinstrom von Wasser ohne adäquaten Natriumeinstrom ins Darmlumen stattfindet. Dies gilt besonders für höhere Bisacodylkonzentrationen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß unter dem Einfluß von Bisacodyl der Nettotransport von Natrium verändert wird: aus der im Normalfall vorliegenden Resorption wird Sekretion. Dem parallel geht die Resorption bzw. Sekretion von Wasser. Die im Normalverhalten des Colons vorhandene mäßige Sekretion von Kalium wird unter dem Einfluß von Bisacodyl vervielfacht.

3. Wirkung des Bisacodyls auf die Motilität

Bisacodyl wird zu der Gruppe der sogenannten Kontaktlaxantien gezählt. Danach soll für die laxierende Wirkung eine selektive Anregung der Muskularis des Colons = Anregung der Peristaltik verantwortlich sein oder zumindest ganz im Vordergrund stehen. In der vorliegenden Versuchsanordnung war es vom Versuchsaufbau her nicht möglich, Drucksteigerungen im Colon zu messen. Recht charakteristisch sind jedoch die Aussagen der Versuchspersonen. Bei allen traten kurze Zeit nach der Perfusion mit Bisacodyl (in der Regel ca. 15 Minuten) starke Bauchkrämpfe auf, die subjektiv als sehr unangenehm empfunden wurden. Dabei beschrieben die Versuchspersonen spontan den wellenförmigen Ablauf dieser Krämpfe. Die peristaltische Welle verlief entlang dem Verlauf des Colons und hörte dann nach Entleerung eines größeren

Volumens (200 - 500 ml) auf. Die nächste peristaltische Welle begann dann in der Regel nach einer Pause von wenigen Minuten. Die Krämpfe waren während der Abschnitte B und C relativ stark, um dann allmählich nachzulassen. Allein mit der Volumenvermehrung durch die Änderung des Nettotransportes von Wasser können diese Krämpfe nicht erklärt werden, denn während der Reinigungsphase des Colons waren die im Colon vorhandenen Volumina erheblich größer (Perfusionsrate 25 ml/min). Bis es zur ersten, dann allerdings massiven Stuhlentleerung kam, mußte zwischen 30 und 60 Minuten lang perfundiert werden. Dabei hatten die Versuchspersonen jedoch keinerlei Beschwerden. Eine Untersuchung über die Colonmotilität beim Menschen unter dem Einfluß von Oxyphenisatin, einer dem Bisacodyl verwandten Substanz, ist von Ritchie (1972) veröffentlicht worden. Die hier gemachten Beobachtungen stehen mit dieser Untersuchung weitgehend im Einklang. Daß eine spezifische Wirkung des Bisacodyls auf die Motilität des Colons vorhanden ist, darf angenommen werden. Daß dies jedoch nicht die einzige Wirkung ist, zeigen die Verschiebungen im Elektrolyt und Wassertransport.

4. Resorption und Ausscheidung von Bisacodyl

Die Resorption und Ausscheidung von Bisacodyl sind schon in einigen tierexperimentellen Arbeiten untersucht worden. So fand Schmidt (1953; 1955), daß Bisacodyl nach oraler Gabe bei Ratten im Kot ausgeschieden wird, und daß die laxierende Wirkung und Ausscheidung nach Unterbinden des Dünndarmes ausbleiben. Das führte zu der Deutung, daß Bisacodyl nicht resorbierbar ist. Genauere Untersuchungen wurden dann von Ferlemann und Vogt (1965) sowie von Vogt, Schmidt und Dakhil (1965) vorgelegt. Sie konnten nachweisen, daß phenolische Laxantien, zu denen auch das Bisacodyl gehört, nach oraler Gabe bei Ratten schnell und vollständig gespalten - hier desacetyliert - und von Dünndarm resorbiert werden. Die Substanzen werden dann zum Teil in der Darmwand zum Teil in der Leber glucuronisiert. Es entsteht ein Monoglucuronid. Dieses wird bei Ratten vorwiegend über die Galle wieder in den Dünndarm sezerniert. Als hydrophile nicht lipoidlösliche Verbindung ist es entsprechend der Lipoidtheorie der Resorption (Schanker 1962) für den Darm nicht mehr resorbierbar. Durch die Wirkung einer im Dickdarm vorhandenen Glucuronidase wird das Glucuronid gespalten und Bisacodyl kommt in seiner desacetylierten Form zur Wirkung. Als Desacetylbisacodyl wird es dann im Kot ausgeschieden. Hier

fanden Vogt und Mitarb. (1965) ca. 20-30% der applizierten Substanzmenge. Da dieser Betrag etwa der Menge entsprach, die durch die Galle ausgeschieden wurde, und da im Urin nur geringe Mengen von Bisacodyl nachgewiesen werden konnten (3-4%), wurde angenommen, daß ein nennenswerter colonhepatischer Kreislauf nicht besteht, und daß der Rest der Substanz sich durch Stoffwechselreaktionen bzw. bakteriellen Abbau dem Nachweis entzieht.

In der hier vorliegenden Untersuchung wurde Bisacodyl in 1 mg% Lösung ins Caecum eingebracht. Im Perfusat fanden sich dann Beträge, die zwischen 23 und 29 % (Tab. 5) der applizierten Menge lagen. Wenn man den Zeitablauf der Ausscheidung betrachtet (Tab. 7; Abb. 9), und ihn vergleicht mit der von Devroede and Phillips (1968a) gemessenen Transittime für PSP im Colon, so darf man annehmen, daß es sich hierbei um Bisacodyl handelt, welches das Colon direkt passiert hat. Dieses dürfte auch für die Elektrolyt- und Wasserverschiebung verantwortlich sein. Im rektalen Ausfluß lag das Bisacodyl ausschließlich in seiner desacetylierten Form vor. Das aber bedeutet, daß das Bisacodyl auch im Colon schnell und vollständig desacetyliert wird. Ein entsprechender Versuch in vitro bestätigte dies: 10 ml Dickdarmperfusat + 10 µg Bisacodyl wurden für

15 Minuten bei 37° C inkubiert. Danach lag Bisacodyl ca. zu 80 % in seiner vollständig desacetylierten Form vor, der Rest war in der Form des Halbacetat; d.h. es war eine der beiden Acetylgruppen abgespalten. Ungespaltene Bisacodyl war nur noch in Spuren, die quantitativ nicht mehr nachzuweisen waren, vorhanden.

Von dem restlichen Bisacodyl (72-78% der applizierten Menge) konnten ca. 10% im Urin nachgewiesen werden. Hier lag das Bisacodyl ausschließlich an Glucuronsäure gebunden vor. Die höchsten Konzentrationen fanden sich in dem Urin, der sofort nach Perfusionsende abgegeben wurde sowie in der darauf folgenden Portion (2-3 Std. nach der Perfusion; Tab. 8). Jedoch waren auch in dem Urin, der 12-15 Std. später abgegeben wurde noch deutlich nachweisbare Mengen von Bisacodyl vorhanden. Es ist unwahrscheinlich, daß es sich bei dem im Urin gefundenen Bisacodyl nur um solches handelt, welches im Bereich des Plexus haemorrhoidalis inferior resorbiert, in der Darmwand glucuronisiert und dann über den großen Kreislauf in der Niere ausgeschieden wurde. Vielmehr ist anzunehmen, daß das Bisacodyl über den Pfortaderkreislauf der Leber zugeführt, hier glucuronisiert und jetzt nicht mit der Galle wieder ausgeschieden wurde, sondern in den großen Kreislauf gelangte.

Auffällig ist die relativ hohe Konzentration von Bisacodyl im Urin, im Vergleich zu der höchsten im Perfusat erreichten Konzentration (Tab. 6). Wenn man auch aus der Konzentration eines Stoffes im Urin nicht auf die Blutkonzentration zurückschließen kann, so kann man daraus doch ersehen, daß der Stoff resorbiert wurde und daß über längere Zeit, entsprechend der Dauer der Ausscheidung ein gewisser Blutspiegel bestehen muß.

Daß Bisacodyl in der Galle nur in so geringen Beträgen gefunden wurde, mag einerseits auf die für diesen Versuchsabschnitt doch ungünstige technische Anordnung zurückzuführen sein. Zum zweiten sind die Messungen mit etwas Vorsicht zu interpretieren, da hier nicht gegen einen adäquaten Leerwert gemessen werden konnte. Nach den in dieser Arbeit vorliegenden Werten wird Bisacodyl auch in der Galle als Glucuronid ausgeschieden. Dabei sind die absoluten Beträge vergleichsweise gering.

Zusammenfassend kann man sagen: In der vorliegenden Untersuchung konnten zwischen 35 und 40 % der applizierten Bisacodylmenge nachgewiesen werden. Über den Verbleib der Restsubstanz kann auch hier keine sichere Aussage gemacht werden. Es ist anzunehmen, daß gegen Ende der Perfusion eine

gewisse Konzentration von Bisacodyl-Glucuronid im Blut besteht, die erst allmählich geringer wird. Ob die Konzentration im peripheren Blut hoch genug ist, um den Verbleib der Restsubstanz zu erklären, kann zur Zeit noch nicht beantwortet werden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Der Einfluß von Bisacodyl auf den Wasser- und Elektrolyttransport im menschlichen Colon wurde mit Hilfe einer Perfusionsstudie an fünf freiwilligen Versuchspersonen untersucht. Ferner wurde die Resorption und Ausscheidung des applizierten Bisacodyls untersucht.

1. Bisacodyl bewirkt in 1 mg% Konzentration der Perfusionslösung, daß die normalerweise im Colon vorhandene Resorption von Natrium und Wasser in Sekretion umgekehrt wird. Die im Normalverhalten des Colons vorhandene mäßige Kaliumsekretion wird ganz deutlich vermehrt.
2. Eine selektive Beeinflussung der Colomotilität im Sinne einer Steigerung ist anzunehmen.
3. Bisacodyl wird vom Colon resorbiert, in der Darmwand und in der Leber glucuronisiert und mit Galle und Urin ausgeschieden. Über den Verbleib von 60-65% der applizierten Menge kann keine sichere Aussage gemacht werden.

LITERATURVERZEICHNIS

1. AMMON, H.V., PHILLIPS, S.F.: Inhibition of colonic water and electrolyte absorption by fatty acids in man.
Gastroenterology 65: 744-749, 1973
2. BERGER, E.Y.: 1960 Intestinal absorption and excretion, p. 249-286.
In Comar CL and Bronner F, Mineral metabolism: an advanced treatise, Vol. 1; Pt.A. Academic Press, Inc. New York
3. BINDER, H.J.: Fecal fatty acids - mediators of diarrhea?
Gastroenterology 65: 847-850, 1973
4. CLARK, ANG.: A new evacuent suppository: Results in the treatment of rectal dyschezia of chronic sick and geriatric patients.
British medical journal 2; 866-868, 1957
5. COOPERSTEIN, I.L. and BROCKMAN, S.K.: The electrical potential difference generated by the large intestine: its relation to electrolyte and water transfer.
J. Clin. Invest. 38; 435-442, 1959
6. DEVROEDE, G.J. and PHILLIPS, S.F.: Studies of the perfusion technique for colonic absorption.
Gastroenterology 56: 92-100, 1969a
7. DEVROEDE, G.J. and PHILLIPS, S.F.: Conservation of sodium, chloride, and water by the human colon.
Gastroenterology 56: 101-108, 1969b
8. DICKIE, J., JAMES, W.B., HUME, R., ROBERTSON, D.: A comparison of three substances used for bowel preparation prior to radiological examination.
Clin. Radiology 21: 201-202, 1970
9. DREILING, D.A., FISCHL, R.A., FERNANDEZ, O.: The therapeutic usefulness of Dulcolax (Bisacodyl), a new nonpurgative laxative.
Amer. J. Dig. Dis. 4: 311, 1959

10. DUTHIE, H.L., ATWELL, J.D.: The absorption of water, sodium, and potassium in the large intestine with particular reference to the effects of villous papillomas.
Gut, 4: 373-377, 1963
11. DUTHIE, H.L., WATTS, J.M., DOMBAL, F.T., GOLIGHER, J.C.: Serum electrolytes and colonic transfer of water and electrolytes in chronic ulcerative colitis.
Gastroenterology 47: 525-530, 1964
12. EVANS, I.L.: The use of Bisacodyl suppositories in preparation for sigmoidoscopy.
Gut, 5: 271, 1964
13. EWE, K., SUMMERKILL, W.H.J.: Transfer of ammonia in the human jejunum.
J. Lab. & Clin. Med. May, 1965, 839-847
14. FERLEMANN, G., VOGT, W.: Entacetylierung und Resorption von phenolischen Laxantien.
Naunyn - Schmiedebergs Arch. exp. Path. u. Pharmak. 250: 479-487, 1965
15. FORTH, W., BALDAUF, J., RUMMEL, W.: Ein Beitrag zur Klärung des Wirkungsmechanismus einiger Laxantien.
Naunyn - Schmiedebergs Arch. exp. Path. u. Pharm. 246, 91, 1963
16. FORTH, W., RUMMEL, W., BALDAUF, J. unter Mitarb. von ANDRES, H., WILBERT, H.: Wasser und Elektrolytbewegung am Dünn- und Dickdarm unter dem Einfluß von Laxantien, ein Beitrag zur Klärung ihres Wirkungsmechanismus.
Naunyn - Schmiedebergs Arch. Pharm. exp. Path. 254, 18-32, 1966
17. FORTH, W., RUMMEL, W., GLASNER, H. unter Mitarb. von ANDRES, H.: Zur resorptionshemmenden Wirkung von Gallensäuren.
Naunyn - Schmiedebergs Arch. Pharm. exp. Path. 254, 364-383, 1966

18. FÜRTSCH, A.: Klinische Beobachtungen bei der Anwendung eines neuen Kontaktlaxativums in der Frauenheilkunde.
Deutsche Medizinische Wochenschrift 78, 916-917, 1953
19. FRANKL, R.: Die Behandlung der Obstipation bei Erkrankungen mit langer Liegedauer.
Die Medizinische 2, 1587-88, 1953
20. GILLER, J., PHILLIPS, S.F.: Colonic absorption of electrolytes and water in man.
Gastroenterology 58: Abst. 951, 1970
21. GOERG : Der Einfluß von Bisacodyl auf die Wasser- und Elektrolytbewegung im Dünn- und Dickdarm der Ratte.
Dissertation: Mainz 1974
22. GOOPTU, D., TRUELOVE, S.C., WARNER, G.T.: Absorption of electrolytes from the colon in cases of ulcerative colitis and in control subjects.
Gut, 10: 555-561, 1969
23. GRADY, G.F., DUHAMEL, M.D., MOORE, E.W.: Active transport of sodium by human colon in vitro.
Gastroenterology 59: 583-588, 1970
24. HARRIS, J., SHIELDS, R.: Absorption and secretion of water and electrolytes by the intact human colon in diffuse untreated proctocolitis.
Gut, 1970, 11, 27-33
25. HEAD, L.H., HEATON, J.W., KIVEL, R.M.: Absorption of water and electrolytes in Crohns disease of the colon.
Gastroenterology 56: 571-579, 1969
26. KANAGHINIS, T., LUBRAN, M., COKHIL, N.F.: The composition of ileostomy fluid.
Gut, 4: 322-338, 1963
27. KAYE, J., SOLOMON, A.: The use of Dulcolax in propylene glycol in the radiological investigation of the colon.
Brit. J. Radiol. 37, 913-919, 1964

28. KOLSHORN, R.: Obstipationsbehandlung und Röntgenvorbereitung mit Laxant-Suppositorien.
Münch. med. Wschr. 96: 949-950, 1954
29. LEVITAN, R., FORDTRAN, J.S. BURROWS, B.A.,
INGELFINGER, F.J.: Water and salt absorption in
the human colon.
J. Clin. Invest. 41: 1754-59, 1962
30. LEVITAN, R., INGELFINGER, F.J.: Effect of d-Aldosterone on salt and water absorption from the
intact human colon.
J. Clin. Invest. 44: 801-808, 1965
31. MANDEL, L., SILINSKY, J.: Bisacodyl (Dulcolax):
An evacuant suppository, a controlled
therapeutic trial in chronically ill and
geriatric patients.
Canad. Med. J. 83: 384-387 (1960)
32. MEKHJIAN, H.S., PHILLIPS, S.F.: Perfusion of the
canine colon with unconjugated bile acids.
Effect on water and electrolyte transport,
morphology, and bile acid absorption.
Gastroenterology 59, 120-129 (1970)
33. NELL, G., FORTH, W., OVERHOFF, H., PFLEGER, K.,
RUMMEL, W.: Ein- und Ausstrom von Natrium
an Dünn- und Dickdarm (Abstr.)
Naunyn - Schmiedebergs Arch. Pharm. exp.
Path. 269, 423-424, 1971
34. NELL, G., OVERHOFF, H., FORTH, W., KULENKAMPFF, H.,
SPECHT, W., RUMMEL, W.: Influx and efflux of
sodium in jejunal and colonic segments of
rats under the influence of Oxyphenisatin.
Naunyn - Schmiedebergs Arch. Pharmak. 277,
53-60, 1973
35. PALA, G., COPPI, G., CRESCENZI, E.: On the laxative
properties of sulfuric esters of phenols,
with particular reference to 4,4-(2Picolyldiene)-
bis-phenylsulfuric acid disodium salt
(Picosulfol).
Arch. int. des pharmacodyn. et de therapie
164, 356, 1966

36. PHILLIPS, S.F.: Absorption and secretion by the colon.
Gastroenterology 56: 966-971, 1969
37. PINCOCK, J.G.: The use of a rectal suppository of Bisacodyl (dulcolax) in geriatric patients.
Cand. Med. Ass. J. 82, 268, 1960
38. RITCHIE, J.; Mass peristalsis in the human colon after contact with Oxyphenisatin.
Gut, 13: 211-219, 1972
39. SCHANKER, L.S.: Passage of drugs across body membranes.
Pharmacol. Rev. 14: 501-530, 1962
40. SCHMIDT, L.: Pharmakologie und Toxikologie einer neuen Klasse von Verbindungen mit laxierender Wirkung.
Arzneimittel-Forsch. 3: 19-23, 1953
41. SCHMIDT, L.: Vergleichende Pharmakologie und Toxikologie der Laxantien.
Naunyn - Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 226: 207-218, 1955
42. SHIELDS, R., MILES, J.B.: Absorption and secretion in the large intestine.
Postgrad. Med. J. 41: 435-439, 1965
43. SHIELDS, R., HAARIS, J., DAVIES, M.W.: Suitability of polyethylene glycol as a dilution indicator in the human colon.
Gastroenterology 54: 331-333, 1968
44. STRAUB, W. TRIENDL, E.: Über die Wirkung des Senna-Infus auf den Dickdarm der Katze.
Naunyn - Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 175: 525, 1934
45. VOGT, W., SCHMIDT, G., DAKHIL, T.: Die Bedeutung der Glucuronidbildung und -spaltung für das Schicksal von Dihydroxy-diphenyl-pyridylmethan.
Naunyn- Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 250: 488-495, 1965

46. WEIST, F.R.: Zur Frage des Übertrittes
eines neuen Laxativums in die Muttermilch.
Med. Monatsschr. 26: 11, 534-535, 1972
47. WEIST, F.R., BIRKNER, H.: Zur Pharmakokinetik
von Bisacodyl nach oraler und rektaler
Application.
(Manuskript) Therapiewoche - noch nicht
erschienen
48. WEIST, F.R., BIRKNER, H.: Untersuchungen über
den Wirkungsmechanismus und Metabolismus eines
Laxativums.
Manuskript
49. WINGATE, D.L., SANDBERG, R.J., PHILLIPS, S.F.:
A comparison of stable and ^{14}C -labelled
polyethylene glycol as volume indicators
in the human jejunum.
Gut, 13 812-815 (1972)

Lebenslauf

Am 30.5.1946 wurde ich, Bernhard Josef Hölker, als erstes von neun Kindern des Dr. med. Kornelius Hölker und seiner Ehefrau Gertrud Hölker, geb. Ewert in Marburg/Lahn geboren.

Vom 1.4.1952 bis zum 31.3.1957 besuchte ich die kath. Volksschule in Kirn/Nahe. Am 1.4.1957 wurde ich in die Sexta des Regino-Gymnasiums in Prüm/Eifel aufgenommen. Im März 1966 legte ich auf dem humanistischen Zweig dieses Gymnasiums die Reifeprüfung ab. Während meiner Schulzeit wohnte ich im bischöflichen Konvikt in Prüm.

Vom 4.4.1966 bis zum 31.3.1968 leistete ich in Koblenz, München und Sonthofen meinen Wehrdienst ab. Im Sommersemester 1968 konnte ich mit dem Studium der Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz beginnen. Hier bestand ich am 1.4.1969 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, am 6.10.1970 die ärztliche Vorprüfung. Die klinischen Semester studierte ich ebenfalls in Mainz und legte am 14.12.1973 das medizinische Staatsexamen ab.

Seit dem 1.1.1974 bin ich in der I. Medizinischen Klinik der Universitätskliniken in Mainz als Medizinalassistent tätig.

Seit dem 25.7.1970 bin ich mit Sybille Hölker, geb. Popall, verheiratet. Meine Frau ist Studentin der Philosophie mit den Fächern Germanistik und Geographie.

Wir haben zusammen ein Kind.

Mainz, den 15.3.1974

